Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

ZUR FRAGE DES HYPOSPLENISMUS BEI COLITIS ULCEROSA

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sibylle Roos geb. Roser
aus Stuttgart

1978

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

ZUR FRAGE DES HYPOSPLENISMUS BEI COLITIS ULCEROSA

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sibylle Roos geb. Roser
aus Stuttgart

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H.- E. Hoffmeister
Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H. Malchow (Professor Dr. W. Dölle)

Gedruckt bei H. J. Köhler , 74 Tübingen , Neue Straße 11

I N H A L T

1. Einleitung
1.1. Allgemeines zum Thema "Hyposplenismus"
1.2. Hyposplenismus im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen.
1.3. Colitis ulcerosa

2. Methoden und Patienten
2.1. Entwicklung und Prinzip der Methoden
2.2. Patienten
2.3. Untersuchungen
2.3.1. Uebersicht über die vorgenommenen Untersuchungen
2.3.2. Praktisches Vorgehen bei der Funktionsprüfung der Milz
2.3.2.1. Vorbereitung der Erythrozytensuspension
2.3.2.2. Untersuchungsanordnung
2.3.2.3. Auswertung der "uptake-Kurven"
2.3.2.4. Szintigraphie

3. Ergebnisse
3.1. Zusammenstellung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse
3.2. Prüfung des Unterschieds in der Milzfunktion
3.2.1. hinsichtlich des Geschlechts
3.2.2. hinsichtlich des Alters

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Anhang

7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Allgemeines zum Thema Hyposplenismus

Bei der Durchsicht von Literatur zum Thema "Milz" fällt es auf, dass dem Hyposplenismus nie annähernd so viel Beachtung geschenkt wurde wie dem Hypersplenismus. Dies lässt sich wohl dadurch erklären, dass - nach Crosby (8) - "Hyposplenismus keine Krankheit ist."

Der Begriff selbst wurde 1913 von Eppinger vorgeschlagen (8). Er beschrieb zunächst nur die Verhältnisse, wie sie sich nach Extirpation der Milz entwickeln. Da man die Milz als ein Organ mit vermutlich innersekretorischer Funktion betrachtete, lag es nahe, in Anlehnung an die Hypothyreose nach Entfernung der Schilddrüse, diese Parallele zu ziehen.

Der Begriff "Hyposplenismus" hat also eine mehr klinische als diagnostische Bedeutung und beinhaltet heute die Veränderungen des Blutbildes und den pathologischen Ausfall des Milzfunktionstestes bei Agenesie der Milz, nach Extirpation, bei Atrophie und/oder Funktionseinschränkung (8,26,42).

G. Klemperer und H. Hirschfeld waren die ersten, die das regelmässige und massenhafte Auftreten von sogenannten Howell-Jolly-Körperchen in den Erythrozyten nach der Splenektomie bei Patienten mit perniziöser Anämie ausdrücklich auf den Ausfall der Milzfunktion zurückführten (21). Schliesslich zeigten dann Hirschfeld und Weinert, dass das Auftreten von jolly-körper-haltigen Erythrozyten eine niemals fehlende Folge der Milzextirpation sei, ein Befund, der später vielfach bestätigt wurde (8,21,26,42).

Weitere wichtige Veränderungen der roten Blutzellen bei

Hyposplenismus stellen die sogenannten Target-Zellen dar, auch Schiesscheiben- oder Kokardenzellen genannt.

Nicht ganz so häufig können auch Eisengranula, Heinz-Körper und kleine Vakuolen gefunden werden (26,29,42,47). Howell-Jolly-Körperchen sind im Blutbild jedoch der verlässlichste Hinweis auf einen Hyposplenismus. Es sind kleine Kernfragmente (0,5 bis 2 µ) in sonst völlig ausgereiften Erythrozyten; sie kommen bei gesunden Personen nicht vor (42). Erstmals wurden sie 1890 von Howell in Katzenerythrozyten gesehen und beschrieben. In menschlichen roten Blutkörperchen fand man diese Kernreste ausser nach Splenektomie dann auch bei Patienten mit hämolytischer Anämie, Polyzythämie und Leukämie (8,40).

Hinsichtlich der Entstehung der Jolly-Körperchen besteht heute die Theorie der sogenannten "pitting-function" der Milz, worunter man die Fähigkeit dieses Organs versteht, in normalem Zustand diese Kernreste aus den Erythrozyten zu entfernen. Es konnte zwar tierexperimentell nachgewiesen werden, dass das perisinusale Milzretikulum Zelleinschlüsse verschiedener Art aus den roten Blutzellen "herausmelken" kann, ohne die Zellen selbst zu schädigen, jedoch besteht noch weitgehende Unklarheit über diese Vorgänge (7,12).

Target-Zellen kommen im normalen Blutausstrich - meist technisch bedingt - in 0 - 1% vor (42). Ihr zahlreiches Auftreten hat keine pathognomonische Bedeutung, da sie ausser beim Hyposplenismus u.a. auch bei Thalassämie, Sichelzellanämie, posthämorrhagischer Erythropoese und einigen Lebererkrankungen nachzuweisen sind (6).
Diese Zellen besitzen mehr Oberfläche pro Volumeneinheit als normale Erythrozyten, es sind also sehr dünne Zellen (6,8), weiterhin ist ihre osmotische Resistenz erhöht (8).

Zu den heute bekannten Funktionen der Milz ist in Kürze folgendes zu sagen: Die Pathophysiologie und Physiologie der Milz besitzt in der roten und weissen Pulpa das morphologische Substrat zweier Hauptfunktionen. Die Sinus und das sie umgebende Maschenwerk fungieren als "Abfang- und Verdauungsorgan" für bestimmte Blutbestandteile. Das lymphatische Organ der weissen Pulpa dagegen ist zur Antikörperbildung befähigt, es dient der humoralen Abwehr (12). Die normale rote Pulpa übt ihre Abfangfunktion gegenüber missgestalteten, geschädigten und überalterten Blutzellen aus. Die heute gebräuchliche szintigraphische Darstellung der Milz und ihre Funktionstestung basieren geradezu auf dieser Filterwirkung für - in diesem Falle - hitzegeschädigte, ^{51}Cr - markierte Erythrozyten.

1.2. Hyposplenismus im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen

Zu den Ursachen eines Hypospleniesyndroms zählen die Milzatrophien verschiedener Genese. Am häufigsten findet eine solche Atrophie im hohen Alter statt, meist auf Grund einer Arteriosklerose (8,21). Auch beim Hungern und bei Avitaminosen sind post mortem Milzatrophien gefunden worden (29). Hirschfeld und Dünner grenzen noch eine infektiös - toxische Form ab, die bei chronischer Lungenphthise und Malariakachexie vorkommen soll. Bekannt geworden sind weiterhin Milzatrophien bei gleichzeitiger hämorrhagischer Thrombozythämie (2,8,15,27b), perniziöser Anämie, hämolytischer Anämie, Polyzythämie (21), Dermatitis herpetiformis (38), Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Alkoholismus, Hyperthyreose (8) und vor allem auch bei Erkrankungen des Dünndarms:tropische Sprue, einheimische Sprue, Ileitis (8). Die Pathogenese der Atrophie ist in all diesen Fällen unbekannt.

Der Zusammenhang zwischen intestinaler Malabsorption und Atrophie der Milz wurde zuerst 1924 von Schilling beschrieben (40) und in der Folgezeit von zahlreichen Autoren bestätigt (14,18,28,29,30,35).

In der älteren Literatur fanden sich nur 2 Fälle von Dickdarmerkrankungen, bei denen eine Milzatrophie festgestellt worden war. Der eine Fall wird von Hirschfeld und Dünner erwähnt (21), der andere von Boveri 1942 (3), beidesmal mit der Diagnose "Colitis".

Nun beschrieben Ryan et al. 1974 3 Patienten mit Colitis ulcerosa, bei denen sie einen Hyposplenismus nachweisen konnten (39). Die Autoren fanden Howell-Jolly-Körperchen im Blutausstrich bei 3 von über 50 Patienten mit Colitis ulcerosa, und bei 27 dieser Patienten zeigte ein Funktionstest der Milz geringgradige Funktionseinschränkung dieses Organs. Diese Beobachtung wurde kurz darauf auch von Ardeman und Bevan bei 3 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa bestätigt (1).

1.3. Colitis ulcerosa (9)

Die Colitis ulcerosa wird von L. Demling definiert als "diffuse, unspezifische entzündliche Erkrankung unbekannter Aetiologie, die primär die Schleimhaut eines Teiles oder des gesamten Dickdarms befällt und manchmal mit Ulcerationen einhergeht." (9)

Die Geschlechtsverteilung zeigt eine geringe Bevorzugung des weiblichen Geschlechts von 1,5:1.
Ursächlich werden verschiedene Faktoren angeschuldigt:

1. genetische Faktoren (20,24)
2. psychische Faktoren (9)

3. allergische Faktoren (9)
4. infektiöse Prozesse (9,16)
5. autoimmune Prozesse:

Seit einiger Zeit wird die Colitis ulcerosa im Zusammenhang mit Autoimmunkrankheiten diskutiert wie Erythematodes disseminatus (9), lupoide Hepatitis (9,20) und Zirrhose (9,20). Broberger und Perlmann gelang es auch, bei Colitiskindern Antikörper gegen fetales Colongewebe im Serum nachzuweisen (5).

Obwohl schon viel auf diesem Gebiet gearbeitet wurde (4,10,24,31,36,37,46), liegt die eigentliche Aetiologie dieser Erkrankung noch immer im Dunkeln.

Pathologische Anatomie:

Die Mucosa ist ödematös und blutet leicht, oberflächliche Ulcerationen sind in ca. 5% vorhanden. Ueberschiessendes Wachstum der Mucosa an den Ulcusrändern führt zu den sogenannten "Pseudopolypen". Mikroskopisch zeigt die Schleimhaut entzündliche, einer allergisch-hyperergischen Reaktion entsprechende Veränderungen, ausserdem Kryptenabszesse und Mikroulcera. Die Muskulatur bietet Zeichen eines fortdauernden Spasmus. In schweren Fällen greifen die Veränderungen auf die Muscularis propria über mit der Gefahr der Dilatation und Perforation der Darmwand. Bei der Chronifizierung atrophiert die Schleimhaut, bleibt aber sehr vulnerabel. Die Erkrankung beginnt im Rektum und Sigma, ist dort am stärksten ausgeprägt und neigt zur Ausdehnung in proximalere Darmabschnitte.

Klinik:

Die typischen Symptome bei einer Colitis ulcerosa bestehen in blutig-schleimigen Durchfällen (20-30 mal/die) oder rektalen Blutungen ohne Diarrhoe und krampfartigen Bauchschmerzen.

Man kann die Colitis ulcerosa in 3 Formen unterteilen:

1. idiopathische Proctitis: auf Rectum beschränkt, meist gutartiger Verlauf.
2. distale Proctocolitis: Rectum und Sigma befallen, chronisch schwererer Verlauf.
3. totale Colitis: Befall des gesamten Colons, schwere Attacken, Gefahr der toxischen Dilatation und Perforation, Systemkomplikationen.

Die Karzinomgefährdung von Colitis-ulcerosa-Patienten liegt ungefähr 11-mal höher als bei Gesunden, nach 25-jährigem Krankheitsverlauf haben etwo 40% der Patienten ein Dickdarmkarzinom. Neben der malignen Entartung sind die häufigsten Todesursachen Peritonitis nach Perforation und thromboembolische Komplikationen.

In der Therapie der Colitis ulcerosa haben sich vor allem Salazopyrin (Azulfidine^{R}) (11,33,44) und Corticosteroide systemisch (44) und lokal bewährt. Ueber den Wirkungsmechanismus von Salzopyrin ist noch nichts genaues bekannt, jedoch führt die Anwendung in den meisten Fällen zur Remission.

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage untersucht werden, ob und wie häufig bei Colitis ulcerosa ein Hyposplenismus vorkommt.

2. Methoden und Patienten

2.1 Entwicklung und Prinzip der Methoden

Lange Zeit mangelte es an einer geeigneten Untersuchungsmethode, mit der man auch eine Verkleinerung der Milz erfassen konnte, da nur die Vergrösserung durch Palpation, Perkussion und Pneumoperitoneum einigermassen zuverlässig zu beurteilen ist.

Erste Mitteilungen über die szintigraphische Darstellbarkeit dieses Organs mit ^{51}Cr-markierten, hitzealterierten autologen Erythrozyten erfolgten 1960 durch Johnson sowie Winkelmann in den USA (25). In der BRD wurden die ersten Milzszintigramme 1962 angefertigt (25).

Die Weiterentwicklung dieser Methode zu einem Funktionstest der Milz geht vor allem auf Duesberg, Fischer, Léon und Wolf und Holzbach zurück (22,25). Seither haben einige Autoren diese Methode angewandt, um verschiedene Krankheitsbilder, die mit Hyposplenismus einhergehen können, zu untersuchen (18,27a,27b,28,35,38). Auch Ryan und Mitarbeiter bedienten sich ihrer zur Untersuchung von Colitis-ulcerosa-Patienten (39).

Das Prinzip der Methode besteht darin, dass Erythrozyten des Patienten mit $Na_2{}^{51}CrO_4$ markiert und durch Erhitzen auf 49,5-50°C geschädigt werden. Ueber den Einbaumechaismus von Cr in den Erythrozyten bestehen folgende Vorstellungen: bei der Inkubation durchdringt das im anionischen CrO_4^{--}-Komplex gebundene ^{51}Cr die Zellmembran, wird innerhalb des Erythrozyten nach einem noch unbekannten Mechanismus zu dreiwertigem Cr reduziert und anschliessend an die Globulinfraktion des Hämoglobins gebunden (34).

Bei der Erwärmung erleiden die Erythrozyten eine Reihe von Veränderungen, die zur Folge haben, dass aus den normalen roten Blutzellen ein Gemisch aus 80% Sphärozyten und 20% Erythrozyten-Fragmenten entsteht (45). Diese wärmeinduzierten Sphärozyten sind biologisch denaturierte Zellen, die ihre Plastizität völlig verloren haben und in ihrer Gesamtheit eliminationspflichtig geworden sind (19). Die Geschwindigkeit der Extraktion der Sphärozyten aus dem Blut und der Umfang der Anreicherung in der Milz hängen von der Durchblutung der Milz und der Beschaffenheit der Filtrationsräume, nämlich der Gesamtheit des perisinuösen und interfollikularen Maschenwerks der roten Pulpa ab (25). Die Erythrozyten müssen, um in die Sinus zu gelangen, Oeffnungen der Sinuswände passieren, welches nur unter starker Formänderung möglich ist. Da die induzierten Sphärozyten dazu nicht mehr in der Lage sind, werden sie sequestriert (13,17).

2.2. Patienten

Da eine longitudinale Untersuchung nicht möglich ist, wurden alle erreichbaren Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht. Alle Patienten mit dieser Diagnose, die seit 1970 in der Medizinischen Klinik Tübingen stationär lagen, wurden über das Dokumentationssystem gesucht. Bei 34 dieser Patienten war die Diagnose laut Krankengeschichte durch Röntgenkontrastuntersuchung, Colonoskopie, Rektoskopie und Rektumbiopsie gesichert; diese Patienten wurden über den Hausarzt einbestellt. Es erschienen davon zur Untersuchung 8 Patienten. Bei 2 von ihnen wurde bei der erneuten Untersuchung ein Morbus Crohn festgestellt.

Weiterhin wurden alle Colitis-ulcerosa-Patienten, die während dieser Zeit die gastroenterologische Nachsorgeambulanz aufsuchten oder stationär behandelt wurden, zur Untersuchung herangezogen.
Letztlich ergab dies eine Zahl von 24 untersuchten Patienten, 11 männliche und 13 weibliche (siehe Tab. 1).

Tab. 1

Zahlenmässige Zusammenstellung des in der Untersuchung erfassten Patientengutes.

einbestellte Patienten	34	
gekommen und untersucht	8 Pat.	- 2 wurden ausgesondert, da M.Crohn
aus gastr.ent. Ambulanz	9 Pat.	
stationär	9 Pat.	
Gesamtzahl der untersuchten Colitis-Patienten	24 Pat.	

Zur Kontrolle wurden 26 nach Alter und Geschlecht ähnlich ausgesuchte stationäre Patienten untersucht (Erkrankungen dieser Patienten siehe Anhang).

2.3 Untersuchungen

2.3.1. Folgende Untersuchungen wurden vorgenommen:
1. Funktionsprüfung der Milz durch Bestimmung der Eliminations-Halbwertszeit von wärmealterierten, ^{51}Cr-markierten Erythrozyten aus dem Blut.
2. Szintigraphie der Milz (wenn genügend ^{51}Cr gespeichert wurde, insgesamt bei 26 Patienten).
3. Färbung von Blutausstrichen nach Leishman (=May-Grün-

wald) und Suche nach Howell-Jolly-Körperchen und Target-Zellen.

4. Aus den Krankengeschichten der Patienten mit Colitis ulcerosa wurden folgende Parameter aufgezeichnet:

4.1. Alter, Geschlęcht

4.2. Dauer der Erkrankung

4.3. Jetzige Aktivität der Erkrankung

4.4. Therapie bisher und jetzt unter besonderer Berücksichtigung von Salazopyrin (Azulfidine^{R}) und Corticosteroiden (Prednison, Prednisolon).

4.5. Gewicht und Grösse

4.6. Hämoglobin, Hämatokrit, Hb_E, Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen des jüngsten Blutbilds.

4.7. Lokalisation der Erkrankung (Colitisform).

2.3.2. Praktisches Vorgehen bei der Funktionsprüfung der Milz.

2.3.2.1. Vorbereitung der Erythrozytensuspension.

Es wurde in leicht abgeänderter Weise die Methode nach Marsh et al. (45) verwendet.

Aus der leicht gestauten Cubitalvene des Patienten wurden auf 4ml Natriumcitrat als gerinnungshemmende Lösung 16 ml Blut entnommen. Nach dem Zentrifugieren (5 Minuten bei 1000 g) wurde das Serum samt dem Leukozytensaum ("buffy-coat") steril abpipettiert. Danach erfolgte die radioaktive Markierung mit 200 uCi $Na_2{}^{51}CrO_4$ an ca. 6 ml Erythrozyten. (Nuklearmedizinische Daten für ^{51}Cr, Strahlenbelastung und Herkunft des radioaktiven Materials siehe Anhang).

Die Inkubationszeit betrug 20 Minuten bei Zimmertemperatur, wobei der Inhalt des Röhrchens einige Male vorsichtig

durchmischt wurde. Nach 20 Minuten befinden sich 90-95 % der hinzugefügten Radioaktivität in den Erythrozyten, bei längerer Inkubation steigt die Ausbeute nicht mehr an (45), siehe Abb. 1. Nach Beendigung der Inkubationszeit wurden die markierten Erythrozyten dreimal mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen (jeweils 5 Minuten Zentrifugation bei 1000 g), um das nicht an die roten Blutkörperchen gebundene Radiochrom zu eliminieren.

Dann folgte die Wärmealteration, wobei das markierte Erythrozytensediment 20 Minuten lang im Wasserbad bei einer konstanten Temperatur von 49,5 - 50 Grad C erwärmt und gelegentlich leicht durchmischt wurde.

Anschliessend wurden die Erythrozyten im eigenen Plasma resuspendiert und dem Patienten so bald als möglich injiziert.

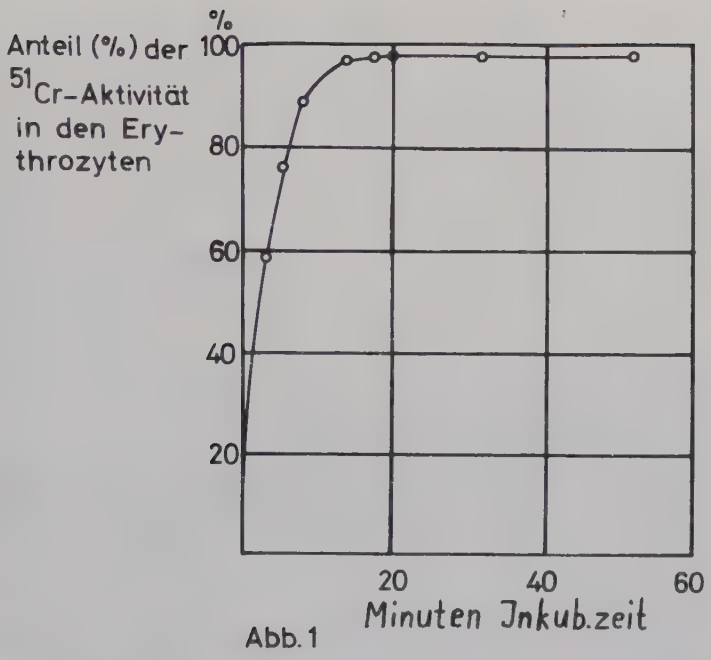

Abb. 1: (aus (45)) Einbau von $Na_2{}^{51}CrO_4$ in Erythrozyten in Abhängigkeit von der Inkubationszeit.

2.3.2.2. Untersuchungsanordnung

Bei dem in Rückenlage befindlichen Patienten wurden zunächst durch Perkussion und Palpation Lage und Grösse von Leber und Milz bestimmt. Die Mittelpunkte der Projektion dieser Organe auf die Körperoberfläche wurden markiert und der jeweilige Kollimator an dieser Stelle parallel zur Haut aufgesetzt. Die fortlaufenden Messungen über den Organen erfolgten so immer am gleichen Ort und unter gleichem Winkel bei einem Patienten.
Für die fortlaufenden Messungen wurde ein Funktionsmessplatz "Twinprober" der Firma Picker Stuttgart verwendet (Näheres siehe Anhang).
Während 60 Minuten nach erfolgter Injektion wurde nun die Aufnahme von Radioaktivität in Milz und Leber fortlaufend registriert und in zwei Kurven aufgezeichnet.
Zur Bestimmung des Radioaktivitätsabfalls im Blut wurden am anderen Arm des Patienten 2,5, 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten post inject. jeweils 2 ml Blut in heparinisierte Spritzen entnommen. Die Messung der Aktivität in diesen Blutproben erfolgte in einem Bohrlochszintillationszähler der Firma Frieseke & Höpfner Erlangen-Bruck (siehe Anhang). Der bei der Messung der 2,5-Minuten-Probe erhaltene Wert wurde gleich 100 % gesetzt und die anderen Messwerte darauf bezogen.
Nach dem Auftragen der Prozentwerte gegen die Zeit in einem Schaubild konnte daraus die Halbwertszeit $T_{1/2}$ der Elimination abgelesen werden.

2.3.2.3. Auswertung der "uptake-Kurven"

Zur quantitativen Auswertung der fortlaufenden Aktivitätsmessungen über Milz und Leber wurde ein radioaktiver Standard hergestellt. Dabei wurde darauf geachtet, dass

die Messbedingungen möglichst genau dieselben waren wie bei der Untersuchung der Patienten.
Ein zylindrisches Plastikgefäss (11 cm x 6 cm) wurde als "Phantommilz" verwendet (normale Milzgrösse durchschnittlich 4 x 11 x 7 cm, stark schwankend) und mit 300 ml Wasser, versetzt mit 10 /uCi $Na_2{}^{51}CrO_4$, gefüllt. Nach Eintauchen des Gefässes in eine grosse, mit Wasser gefüllte Plastikwanne wurden in verschiedenen Eintauchtiefen Aktivitätsmessungen auf beiden Kanälen des Dual Ratemeters vorgenommen.
Aus den in verschiedenen Eintauchtiefen erhaltenen Zählraten für 10 /uCi ^{51}Cr wurden die entsprechenden Zählausbeuten in % errechnet und in einer Eichkurve gegen die Eintauchtiefen aufgetragen. Hieraus liess sich dann die für die weiteren Berechnungen zu verwendende mittlere Zählausbeute ermitteln.

2.3.2.4. Szintigraphie

Bei einigen Patienten wurde anschliessend an die Funktionsmessung ein Szintigramm der Milz angefertigt. Es stellte sich jedoch mit der Zeit heraus, dass die zur Markierung verwendete Menge von 200 /uCi nicht immer ausreichte, um ein zuverlässig interpretierbares Szintigramm zur Darstellung zu bringen.

3. Ergebnisse

3.1. Zusammenstellung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Nach Injektionen des ^{51}Cr-markierten Blutes kam es zu einem raschen Anstieg der Aktivität in Milz und Leber, wobei das Plateau der Kurve über der Leber meist innerhalb der ersten 10 Minuten, über der Milz ziemlich konstant nach 25-35 Minuten erreicht wurde. Abb. 2 zeigt als Beispiel für einen typischen Verlauf die Kurven des Kontrollpatienten 3.

Für die Berechnungen dieser "uptake-Kurven" wurde das radioaktive Milzmodell herangezogen und die einzelnen Werte in % der gesamten Blutaktivität von rund 180 /uCi (=100%) ausgedrückt. Tab. 2 gibt die Mittelwerte an, die bei der Aufzeichnung und Berechnung der Radioaktivitätsaufnahmen in Milz und Leber bei 24 Colitis-ulcerosa-Patienten und 26 Kontrollpatienten gewonnen wurden. Die Kurven wurden jeweils 2,5, 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten nach Mitte der Injektion ausgemessen. Die graphische Darstellung der Werte aus Tab. 2 findet sich in den Abb. 3 und 4.

nach	M I L Z		L E B E R	
	Kontrollen/Colitis-P.		Kontrollen/Colitis-P.	
2,5 Min.	5,4%	6,6%	4,2%	4,3%
5 "	6,8	9,0	4,7	4,8
10 "	8,3	11,8	5,3	5,6
20 "	9,6	14,2	5,8	6,4
30 "	10,2	14,8	6,0	6,7
45 "	10,7	14,9	6,3	6,9
60 "	10,8	15,5	6,4	7,4

Tab. 2: Mittelwerte der ^{51}Cr-Aufnahme in Milz und Leber in Prozent der gesamten Blutradioaktivität. Graphische Darstellung s. Abb. 3 und 4.

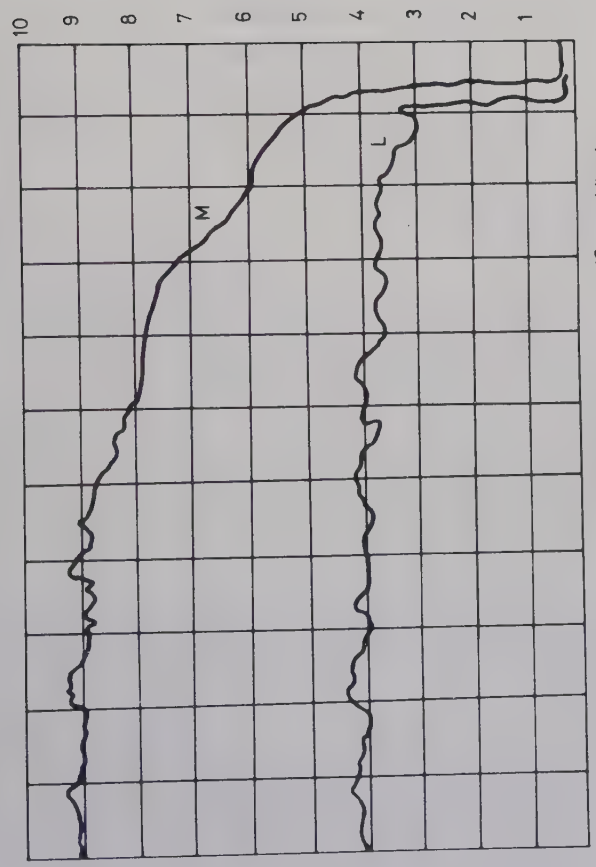

Abb. 2

Legende s. S. 18

zu Abb. 2: Beispiel eines typischen Verlaufs der Radioaktivitätsaufnahme in Milz und Leber ("uptake-Kurven") nach Injektion von mit 200 /uCi markierten hitzealterierten Erythrozyten. Uebertragen von der Originalkurve des Kontrollpatienten 3.
Kurvenverlauf von rechts nach links.
M = Aktivitätsaufnahme in der Milz
L = Aktivitätsaufnahme in der Leber

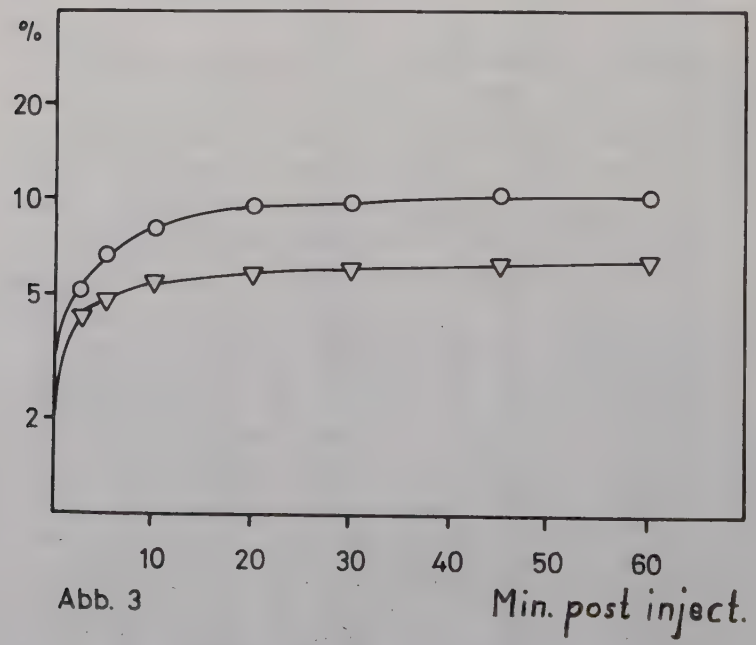

Abb. 3

Abb. 3: Die Aufnahme der ^{51}Cr-Aktivität durch Milz (O) und Leber (∇) bei Kontrollpersonen (Mittelwerte aller Kontrollpersonen). Abszisse: Zeit nach der Injektion. Ordinate: gespeicherte Aktivität in Prozent der gesamten Blutaktivität in log Masstab.

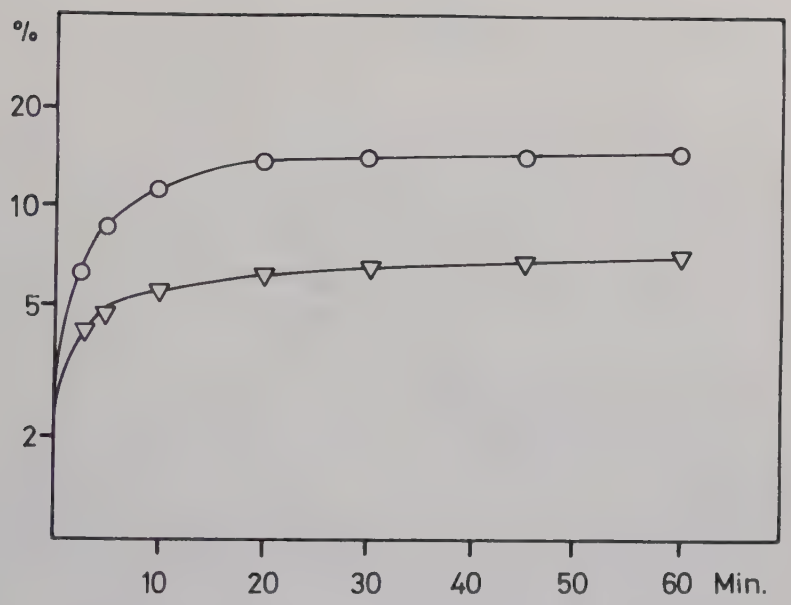

Abb. 4

Abb. 4: Die Aufnahme der ^{51}Cr-Aktivität durch Milz (○) und Leber (▽) bei Colitis-ulcerosa-Patienten (Mittelwerte).
Abszisse: Zeit nach der Injektion.
Ordinate: gespeicherte Aktivität in Prozent der gesamten Blutaktivität in log Masst.

Maximal betrug die Aktivitätsaufnahme
bei Colitis-Patienten:

39,5% der Gesamtaktivität in die Milz

12,9% der Gesamtaktivität in die Leber

bei der Kontrollgruppe:

21,5% in die Milz
13,7% in die Leber

Gleichzeitig mit dem Anstieg der "uptake-Kurven" erfolgte ein rascher Abfall der Blutradioaktivität. Die Zeit, in der die Aktivität auf 50% des 2,5-Minutenwertes gefallen war, wurde als Halbwertszeit $T_{1/2}$ bezeichnet. Sie konnte bei 20 Personen der Colitisgruppe bestimmt werden und lag zwischen 5 und 13 Minuten mit einem Mittelwert von 8,8 Minuten (Standardabweichung $\pm$ 2,6). Nach 60 Minuten war der Aktivitätsspiegel im Blut auf unter 12% des 2,5-Minutenwertes abgefallen, der niedrigste Wert lag bei 2%.

Der Vergleich mit den Halbwertszeiten von 25 Personen der Kontrollgruppe ergab dort Halbwertszeiten zwischen 5 und 15 Minuten bei einem Mittelwert von 9,8 Minuten (Standardabweichung $\pm$ 2,5). Der Aktivitätsspiegel lag nach 60 Minuten unter 15%, der niedrigste Wert betrug 3%. In Tab. 3 sind die Mittelwerte der Colitis- und Kontrollgruppe mit Standardabweichungen zum direkten Vergleich einander gegenübergestellt.

Tab. 4 und 5 und Abb. 5 und 6 zeigen die einzelnen berechneten Werte der Aktivitätsmessungen im Blut und geben den Verlauf graphisch wieder.

	Kontrollen		Colitis-Pat.	
	x_m	s_x	x_m	s_x
nach 5 Min.	74,7%	±11,8	71,4%	±13,1
10 "	49,6	10,5	42,4	12,4
20 "	26,8	7,9	21,0	7,8
30 "	17,1	5,6	12,9	5,7
45 "	10,4	5,5	7,7	3,1
60 "	7,7	3,5	5,3	2,6

Tab. 3: Abfall der ^{51}Cr-Aktivität im Blut in der Kontroll- und in der Colitisgruppe. Der 2,5-Minutenwert wurde gleich 100% gesetzt. x_m=Mittelwerte, s_x= Standardabweichungen.

Tab. 4 Legende s. S. 23

Pat.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	60 Min.	$T_{1/2}$
1	75%	48%	24%	16%	10%	8%	9 Min.
2	78	32	17	7	-	4	8
3	80	49	27	18	9	6	13
4	45	16	6	3	2	2	5
5	53	28	12	7	5	3	6
6	-	49	34	22	13	11	11
7	95	56	27	17	11	8	12
8	49	23	13	4	3	2	5
9	72	58	30	20	12	9	12
10	69	49	19	9	7	5	8
12	83	57	31	18	12	7	12
13	71	49	20	12	8	6	9
14	68	48	26	16	9	7	9
15	60	31	12	8	5	2	6
16	82	53	24	14	7	5	11
17	70	27	11	5	5	2	6
19	78	42	25	17	9	-	8
20	85	55	29	15	-	-	12
21	61	37	17	-	6	5	7
22	84	42	16	10	5	4	8

zu Tab. 4: Abnahme der ^{51}Cr-Aktivität im Blut bei Colitis-Patienten im Verlauf von 60 Minuten nach der Injektion von markierten, hitzegeschädigten Erythrozyten. Die jeweilige $T_{1/2}$ ist ebenfalls aufgeführt. Es wurden für jede Messung 2 ml Blut entnommen; der Wert nach 2,5 Minuten wurde gleich 100% gesetzt.

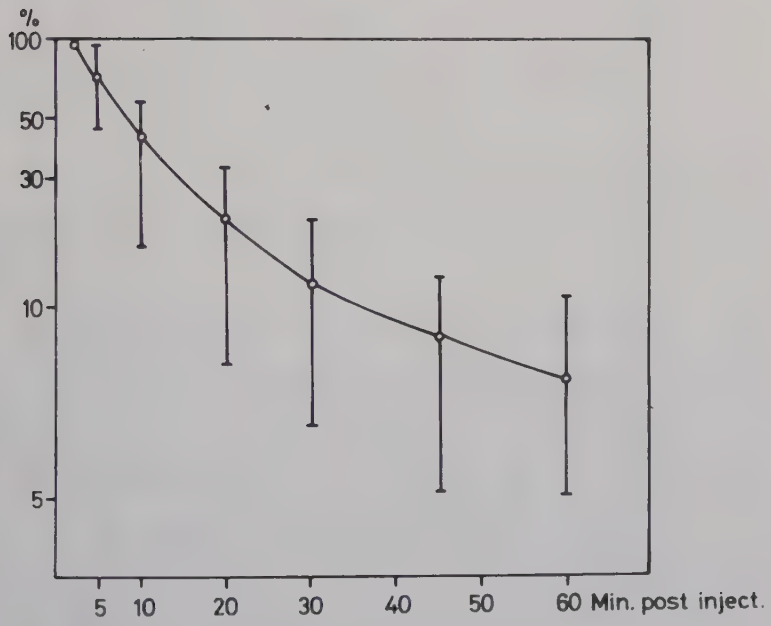

Abb. 5

Abb. 5: Graphische Darstellung des Verhaltens der Blutradioaktivität bei Colitis-Patienten während 60 Minuten nach der Injektion von ^{51}Cr-markierten, hitzealterierten Erythrozyten. Eingezeichnet ist die Kurve aus den Mittelwerten, die Streuung um die Mittelwerte ist durch Balken angedeutet.

Tab. 5 Legende s. S. 26

Pat.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	60 Min.	$T_{1/2}$
1	-%	45%	25%	16%	-%	-%	9 Min.
3	76	38	14	7	5	3	7
4	65	41	17	11	6	5	7
5	81	60	34	21	11	9	13
6	70	34	15	8	4	4	7
7	68	33	14	10	5	4	7
8	94	55	27	16	9	7	11
9	61	54	40	30	21	15	11
10	72	42	20	15	11	8	8
11	58	37	15	8	5	3	7
12	88	65	37	23	15	10	15
13	89	69	36	21	16	12	13

Fortsetzung von Tab. 5

Pat.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	60 Min.	$T_{1/2}$
14	82%	52%	35%	24%	18%	12%	11 Min.
15	74	52	31	18	12	10	11
16	-	62	31	16	7	6	12
17	43	35	17	18	10	10	5
18	-	-	-	17	14	11	10
19	81	56	31	20	12	7	11
20	82	48	29	16	10	6	9
21	80	51	27	-	7	-	10
22	66	39	25	16	12	7	7
23	-	51	29	20	13	8	9
24	76	57	29	22	16	13	12
25	79	53	31	-	-	-	13
26	85	63	34	20	-	-	11

zu Tab. 5: Abnahme der ^{51}Cr-Aktivität im Blut bei Kontrollpersonen im Verlauf von 60 Minuten nach der Injektion von markierten, hitzegeschädigten Erythrozyten. Die jeweils dazugehörende $T_{1/2}$ ist ebenfalls aufgeführt. Der Messwert nach 2,5 Minuten wurde gleich 100% gesetzt.

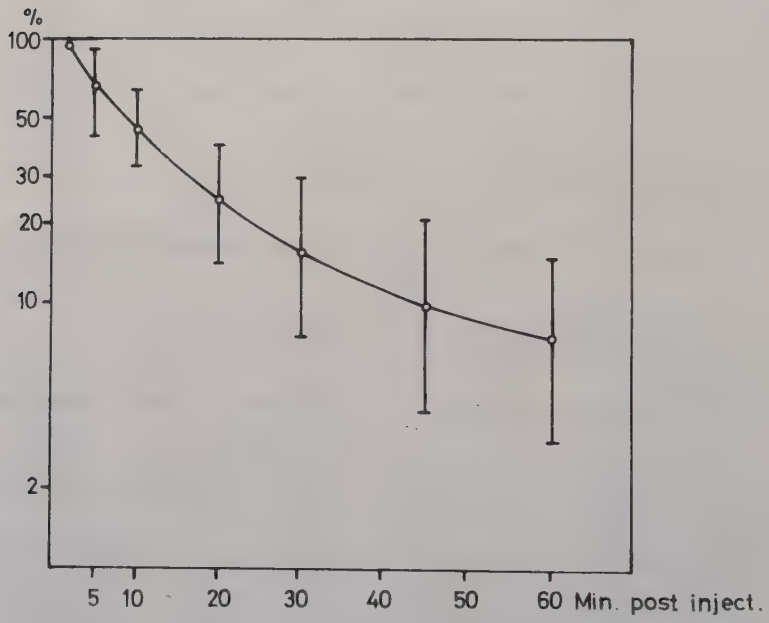

Abb. 6

Abb. 6: Graphische Darstellung des Verhaltens der Blutradioaktivität bei Kontrollpersonen während 60 Minuten nach der Injektion von ^{51}Cr-markierten, hitzealterierten Erythrozyten. Eingezeichnet ist die Kurve aus den Mittelwerten, die Streuung um die Mittelwerte ist durch Balken angedeutet.

Die wesentlichen klinischen Daten, die aus den Krankengeschichten der Colitis-Patienten herausgesucht wurden, sind in Tab. 6a und 6b zusammengestellt.
Es wurden 13 weibliche und 11 männliche Patienten im Alter von 20 bis 75 Jahren untersucht. Bei keinem der 24 Patienten konnten nach der Leishman-Färbung Howell-Jolly-Körperchen gefunden werden, Target-Zellen traten bei 2 Patienten (Pat. 6 und 9) in sehr grosser Zahl, bei 6 Patienten (Pat. 7, 11, 16, 19, 20, 24) vereinzelt auf. Bei den Patienten 6 und 9 lagen die Halbwertszeiten mit 11 und 13 Minuten zwar im oberen Streubereich, dagegen wies Patient 3 mit einer $T_{1/2}$ von ebenfalls 13 Minuten keine Target-Zellen auf.
Die Thrombozytenzahlen bei den Patienten 6 und 9 lagen im Normalbereich, pathologisch hohe Werte zeigten sich bei den Patienten 11 (690 000/mm^3), 5 (448 000/mm^3) und 24 (428 000/mm^3). Patient 5 hatte mit 6 Minuten jedoch eine sehr kurze Eliminationshalbwertszeit, so dass sich trotz der relativ hohen Thrombozytenzahlen die Vermutung eines geringen Hypospleniesyndroms nicht unternauern liess. Bei den anderen Patienten 11 und 24 war aus technischen Gründen eine zeitgerechte Blutentnahme nicht möglich, so dass die $T_{1/2}$ nicht bestimmt werden konnten.

Die Angabe von Gewicht und Grösse der Patienten erfolgte unter dem Gesichtspunkt, dass in einzelnen Fällen eine Milzatrophie bei schwerer Kachexie infolge konsumierender Krankheit beobachtet worden war (21).

Da auch an einen Einfluss der Therapie mit Salazopyrin und Corticosteroiden auf die mögliche Entwicklung eines Hyposplenismus gedacht wurde, wurde auch die frühere und jetzige Therapie in die Zusammenstellung aufgenommen. Es konnten sich jedoch keinerlei Anhaltspunkte ergeben, da

ein Fall mit eindeutigem Hyposplenismus bei den hier untersuchten Personen nicht gefunden wurde.

Der Versuch, einen Zusammenhang zwischen Ausdehnung, Schwere und Dauer der Colitis einerseits und $T_{1/2}$ und Zahl der Thrombozyten andererseits festzustellen, führte ebenso zu keinem Ergebnis.

Tab. 6a u. 6b: Zusammenstellung klinischer Daten der C.-u.-Patienten

Pat.	Geschlecht/ Alter	$T_{1/2}$ (Min.)	Jolly-K./ Target-Z.	Dauer der Erkrankung (J)	Therapie* früher/jetzt	Gewicht (kg)	Grösse (cm)
1	w/45	9	-/-	4	A,C/A,C	60,7	159
2	w/21	8	-/-	2	A,C/A	81	163
3	m/21	13	-/-	2	A,C/A	64	176
4	w/49	5	-/-	9	A/A	59	161
5	m/24	6	-/-	3	A/A	55	185
6	w/46	11	-/++	3	-/A,C	61	169
7	m/30	12	-/+	14	A/C	99	179
8	w/33	5	-/-	5	A,C/A,C	51	158
9	w/60	12	-/++	7	A/A,C	54	160
10	m/54	8	-/-	3	A/-	84	164
11	w/53	-	-/+	10	A,C/A	76	161
12	m/49	12	-/-	3	A/A	62	174

* A=Salazopyrin, z.B. Azulfidine^{R}
C=Corticosteroide (Prednison, Prednisolon)

Fortsetzung von Tab. 6a

Pat.	Geschlecht/ Alter	HWZ (Min.)	Jolly-K./ Target-Z.	Dauer der Erkrankung (J)	Therapie* früher/jetzt	Gewicht (kg)	Grösse (cm)
13	w/75	9	-/-	40	A/A	74	167
14	w/35	9	-/-	5	A,C/C	53	168
15	w/23	6	-/-	3	A,C/C	56	162
16	m/40	11	-/+	2	A/A	76	175
17	w/32	6	-/-	7 Woch.	-/-	54	167
18	m/20	-	-/-	1,5	A/A,ACTH	62	182
19	m/55	8	-/+	10	A/A	71	177
20	m/67	12	-/+	26	A/A	70	163
21	m/53	7	-/-	7	A/A,C	73	172
22	w/65	8	-/-	12 Woch.	-/-	70	163
23	w/24	-	-/-	9 Mon.	A/A	58	170
24	m/20	-	-/+	7	A,C/A,C	49	165

Tab. 6b

Pat.	Leuko /mm^3	Ery mio/mm^3	Hkt %	Hb g/100 ml	Hb_E pg	Thrombo /mm^3	Aktivit. d. Erkr.	Lokalisation der Erkr.
1	6 100	4,39	39,7	12,6	-	260 000	Rezidiv	Proctocolitis
2	10 800	3,15	29,8	9,8	31,2	-	Rezidiv	Proctocolitis
3	4 900	4,94	44,1	15,2	30,7	180 000	Rezidiv	Proctitis
4	7 200	4,81	41,4	15,5	30,1	-	Rezidiv	Proctitis
5	7 800	5,19	37,0	12,1	23,2	448 000	inaktiv	totale Colitis
6	11 500	3,72	33,6	11,1	29,6	306 000	Rezidiv	totale Colitis
7	6 100	5,02	44,7	15,7	31,2	-	ausgeheilt	-
8	6 800	5,06	42,5	14,7	29,1	222 000	Rezidiv im	Rektum *
9	6 100	4,67	42,9	15,4	36,2	242 000	inaktiv	Proctocolitis
10	9 200	3,82	49,8	16,8	28,7	308 000	inaktiv	Proctocolitis
11	5 800	3,73	36,4	11,7	31,5	690 000	chronisch	Proctocolitis
12	-	-	-	-	-	-	chronisch	Proctocolitis

*vor 4 Jahren Colektomie

Fortsetzung Tab. 6b

Pat.	Leuko /mm^3	Ery mio/mm^3	Hkt %	Hb g/100 ml	Hb_E pg	Thrombo /mm^3	Aktivit. d. Erkr.	Lokalisation der Erkr.
13	7 200	4,45	38,6	13,2	29,6	185 000	chronisch	Proctocolitis
14	7 800	4,76	26,7	7,8	16,3	242 000	chronisch	totale Colitis
15	8 900	5,31	46,3	14,5	27,1	171 000	inaktiv	totale Colitis
16	10 900	5,15	44,4	16,1	31,0	218 000	Rezidiv	Proctocolitis
17	-	-	-	-	-	-	Rezidiv	totale Colitis
18	6 800	5,19	-	15,4	28,0	-	Rezidiv	totale Colitis
19	12 400	4,74	40,0	13,9	29,6	-	Rezidiv	?
20	-	-	-	-	-	-	chronisch	totale Col.
21	6 4000	4,46	40,1	13,9	41,0	245 000	Rezidiv	Proctocolitis
22	7 000	4,42	38,2	13,8	31,3	285 000	Rezidiv	Proctitis
23	8 800	3,91	34,3	11,6	29,6	214 000	chronisch	Proctocolitis
24	2 700	3,55	32,0	10,6	29,0	448 000	Rezidiv im	Ileum*

*vor 5 Jahren Proctocolektomie

3.2. Prüfung des Unterschieds in der Milzfunktion

3.2.1. hinsichtlich des Geschlechts

Da auch alle Colitis-Patienten offensichtlich milzgesund waren, wurden sie mit der Kontrollgruppe zusammengefasst zur Prüfung eines eventuellen Unterschieds der Milzfunktion zwischen männlichen und weiblichen Personen.

männliche Personen: 27 Mittelwert der $T_{1/2}$: x_{m1}=9,8 Min.
weibliche Personen: 18 Mittelwert der $T_{1/2}$: x_{m2}=8,7 Min.

mit Fehler der Mittelwerte: $x_{m1} = 9,8 \pm 0,4$ Min.
$x_{m2} = 8,7 \pm 0,5$ Min.

Der t-Test nach Student ergab mit t = 1,52 eine Wahrscheinlichkeit p = 0,15.
Da bei p grösser als 0,05 ein Unterschied der Ergebnisse nicht anzunehmen ist, ist also die Differenz der Halbwertszeiten zwischen männlichen und weiblichen Patienten rein zufällig.

3.2.2. hinsichtlich des Alters

Die Gesamtheit der untersuchten Patienten wurde in 2 Gruppen unterteilt:

1. Gruppe: 45 Jahre oder jünger, Anzahl N_1 = 21
Mittelwert der $T_{1/2}$: x_{m1} = 8,2 Min.
2. Gruppe: über 45 Jahre, Anzahl N_2 = 24
Mittelwert der $T_{1/2}$: x_{m2} = 9,9 Min.

mit Fehler der Mittelwerte:

$x_{m1} = 8,2 \pm 0,86$ Min.
$x_{m2} = 9,9 \pm 0,5$ Min.

Der t-Test ergab mit t = 1,62 eine Wahrscheinlichkeit $p = 0{,}12$, d.h. mit grosser Wahrscheinlichkeit besteht kein Unterschied in der Milzfunktion bezüglich des Alters.

4. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen hatten die Frage des Hyposplenismus bei Colitis ulcerosa zum Inhalt. Es fanden sich sowohl bei der Colitis- wie auch bei der Kontrollgruppe Halbwertszeiten der Elimination von ^{51}Cr-markierten, hitzealterierten, autologen Erythrozyten, die zwischen 5 und 15 Minuten lagen.

Andere Autoren, die mit derselben Methode gearbeitet hatten, fanden als Normalbereich der Halbwertszeit:

Tab. 7

Ryan et al (39):	9 - 17,5	Minuten
Marsh, Lewis, Szur (27b):	10 - 16	"
Fischer, Wolf (19):	6 - 10	"
Ferguson, Maxwell et al. (18):	8 - 40	"
Pettit, Hoffbrand et al. (38):	10 - 16	"
Ardeman, Bevan (1):	11 - 19	"
eigene Untersuchungen:	5 - 15	"

Patienten, die ein offensichtlich schweres Hyposplenie-syndrom hatten, wiesen nach den Berichten dieser Autoren Halbwertszeiten folgender Grössenordnung auf:
Ryan und Mitarbeiter (39) fanden bei ihren 3 Colitis-ulcerosa-Patienten Halbwertszeiten mit 130, über 171 und 92 Minuten; eine Radioaktivitätsaufnahme in die Milz konnte bei ihnen nicht festgestellt werden.
Ardeman und Bevan (1) stellten - ebenfalls bei Patienten mit Colitis ulcerosa - Halbwertszeiten von 15, 43, 45 und über 60 Minuten fest.

Bei den Patienten mit Dermatitis herpetiformis (38) betrugen die $T_{1/2}$ zwischen 17 und 90 Minuten.
Marsh und Stewart (28) untersuchten Patienten mit einheimischer Sprue. 5 von ihnen mit Jolly-Körperchen in den Erythrozyten zeigten verlängerte Halbwertszeiten von über 50 Minuten und keine oder nur minimale Radioaktivitätsaufnahme in die Milz. 9 Patienten hatten zwar verlängerte Halbwertszeiten zwischen 19 und 44 Minuten, jedoch normale Speicherung der Aktivität in der Milz und keine Jolly-Körperchen.

Kimber und Lander (23) berichteten 1964, dass Clearance-Kurven von hitzegeschädigten Erythrozyten (20 Minuten bei 50 Grad C) in 2 Exponentialkurven ausgedrückt werden könnten, bestehend aus einer schnellen Komponente mit $T_{1/2}$ = 4 - 8 Minuten und einer langsamen Komponente mit $T_{1/2}$ = 60 - 100 Minuten.

Prinzipiell dasselbe legten Fischer und Wolf 1967 (19) dar, indem sie feststellten, dass der Erythrozyteneliminationsprozess biphasisch verläuft. Sie fanden, dass 70% der injizierten Aktivität mit einer $T_{1/2}$ von ca. 4 Minuten, der Rest mit einer sehr viel längeren $T_{1/2}$ von etwa 30 Minuten eliminiert wird. Nach ihren Angaben soll sich die kurze Halbwertszeit im Anstieg der Aktivität in der Milz, die langsame Komponente dagegen in der Leber wiederfinden.

Dies bedeutet also - und zum gleichen Ergebnis kamen auch Marsh und Mitarbeiter (27a) -, dass im Normalfall etwa 70% der injizierten Aktivität in der Milz aufgenommen wird. In der vorliegenden Untersuchung liess sich dieses jedoch nicht bestätigen, da als maximale Aktivitätsaufnahme in die Milz nur rund 40% gemessen wurden.

Die hier praktizierte Methode der Erythrozytenerhitzung führte zwar in der Hauptsache zu einer Sequestration durch die Milz, doch fiel auf, dass die Aufnahme in die Leber bei den einzelnen Patienten recht unterschiedlich war. In der Colitisgruppe fanden sich 5, in der Kontrollgruppe 2 Patienten, bei denen Leber und Milz ungefähr gleichviel Aktivität speicherten. Bei 3 Colitis- und 3 Kontrollpatienten überwog sogar etwas die Aufnahme in die Leber.

Ueber ähnliche Erfahrungen berichteten auch Marsh, Lewis und Szur (27a), die eine unterschiedliche Hitzeempfindlichkeit der verschiedenen Erythrozytenpopulationen als Ursache vermuteten.

Geht man davon aus, dass das Hypersplenie-Syndrom durch eine Panzytopenie oder zumindest eine Granulozytopenie und/oder eine Thrombozytopenie gekennzeichnet ist, erwartet man beim Hyposplenismus logischerweise eine Vermehrung dieser Blutzellen. Ueber die Beobachtung der Blutzellenzahlen bei Hyposplenie durch Milzatrophie liegen noch kaum Resultate vor, doch ergibt die Splenektomie in den Berichten verschiedener Autoren ein sehr wechselndes Bild.

Bei Beobachtung der Erythrozytenzahlen wurden Verminderungen, Erhöhungen und auch keinerlei Veränderungen gefunden (8,26,42,47). Die Leukozytenzahlen scheinen sich einheitlicher zu verhalten: nach der Splenektomie kommt es - wie bei jeder Operation - zu einer stärkeren Leukozytose, die einige Tage oder auch Wochen anhalten kann. Die Meinungen sind jedoch geteilt darüber, ob sie bei Splenektomie ausgeprägter oder länger anhaltend ist als bei anderen Operationen (26,42,47). Nach Crosby (8) per-

sistiert die Leukozytose ungefähr bei 25% der splenektomierten Patienten in milder Form zeitlebens, eventuell zusammen mit einer relativen Lymphozytose.

Hinsichtlich der Thrombozyten gibt es folgende Ergebnisse: Bei der Untersuchungsreihe von Zwicker (47) sank die Zahl der Blutplättchen nach der Operation zunächst etwas ab, um dann bis auf 500 000/mm^3 anzusteigen und innerhalb eines Monats wieder normale Werte zu erreichen.

Weiterhin werden von Crosby (8) Untersuchungen von Canali zitiert, der bei 33 Patienten, bei denen die Splenektomie 1 Monat bis 22 Jahre zurücklag, die Thrombozytenzahlen bestimmte. Er fand keinen einzigen Fall von Thrombozytose.

Veröffentlichungen, die Thrombozythämie in Zusammenhang mit Milzatrophie oder Splenektomie bringen, stammen von Marsh und Mitarbeitern (27b), Baranovic und Mitarbeitern (2) und Epstein und Goedel (15). Crosby (8) interpretiert diesen Zusammenhang folgendermassen: die hämorrhagische Thrombozythämie ist eine Erkrankung des Knochenmarks, die durch Zerstörung von Thrombozyten in der Milz in Schach gehalten werden kann. Wird die Milz entfernt oder atrophiert sie, aus welchen Gründen auch immer, steigen die Thrombozytenzahlen ins Extreme und der Patient ist durch Thrombose höchst gefährdet. Bei der Thrombozythämie schützt die Milz den Patienten, aber die Krankheit, die ihn nach der Splenektomie töten kann, ist myeloproliferativen, nicht hyposplenischen Ursprungs.

Zusammenfassend betrachtet ist es letztlich nur bei Tieren eindeutig erwiesen, dass sie nach Entfernung der Milz permanent erhöhte Thrombo- und Leukozytenzahlen aufweisen, dasselbe gilt für eine auftretende Anämie,

die ihre Erklärung in der ausgeprägten Reservoirfunktion der tierischen Milz findet (8).

Bei den hier untersuchten Colitis-ulcerosa-Patienten fanden sich bei 5 Patienten leicht erhöhte Leukozytenzahlen (Pat. 2, 6, 10, 16, 19), bei dreien davon gleichzeitig eine leichte bis mittlere Thrombozytose, doch liessen sich diese Befunde nicht mit irgendwelchen anderen hyposplenischen Zeichen korrelieren.

Eingangs wurde schon erwähnt, dass Hyposplenismus relativ häufig vergesellschaftet mit Erkrankungen des Dünndarms und Malassimilationssyndrom gefunden wurde.

Der erste Fall dieser Art wurde 1924 von Schilling (40) veröffentlicht. Die 32-jährige Patientin zeigte Symptome wie Diarrhoe, Gewichtsverlust, Tetanie, Ammenorrhoe und Anämie. Im Blutausstrich fand man Makrozyten und viele Howell-Jolly-Körperchen. Bei der Autopsie stellte sich dann eine kavernöse Tuberkulose und eine atrophische Milz von nur 40 g Gewicht heraus.

6 Fälle von Milzatrophie, die intra vitam auf Grund von Jolly-Körperchen diagnostiziert und bei der Sektion bestätigt werden konnten, beschrieben Hirschfeld und Dünner 1933 (21). Die Gemeinsamkeiten, die diese 6 Fälle aufweisen, stellten sie wie folgt zusammen:

bis auf einen Fall hatten alle eine auffällig schwere Anämie,

alle waren schwer kachektisch,

alle hatten Durchfälle bzw. Fettstühle,

es bestand eine auffallend häufige Beteiligung der Leber, vor allem in Form einer Verfettung oder einer Zirrhose.

Die Autoren vermuteten daraufhin, dass eine schwere Störung des Magen-Darm-Kanals eventuell durch chronische Resorption toxischer Substanzen durch die geschädigte Darmwand unter gewissen Umständen sowohl eine Schädigung der Leber als auch der Milz verursachen könnte.
- Am Rande sei hier bemerkt, dass auch bei Colitis ulcerosa eine Leberbeteiligung häufig zu beobachten ist (9,32). -

Am besten untersucht ist zur Zeit wohl das gemeinsame Vorkommen von idiopathischer Sprue (Erwachsenen-Zoeliakie, einheimische Sprue, idiopathische Steatorrhoe) und Hyposplenismus (3,14,18,28,29,30,38).

Ferguson und Mitarbeiter (18) berichteten von 2 Patienten, die durch "hyposplenische" Blutbilder auffielen und bei denen daraufhin durch Jejunum-Biopsie eine bis dahin noch nicht bekannte einheimische Sprue diagnostiziert wurde. Im Milzfunktionstest zeigten sich in beiden Fällen stark verlängerte Eliminationshalbwertszeiten von über 180 Minuten. Die Ansicht der Autoren ist, dass angesichts dieser relativ mild verlaufenen Fälle die Milzatrophie nicht einfach die Folge von Malassimilation und Kachexie sein kann, sondern dass sie wahrscheinlich eine Manifestation der immunologischen Störung bei dieser Erkrankung ist.

Weitere vermutete Gründe für eine lymphoretikuläre Atrophie bei idiopathischer Steatorrhoe zählen McCarthy und Mitarbeiter (30) auf: lange andauernder Folsäuremangel, Mangel an anderen Vitaminen, lymphoretikuläre Schäden durch denselben Mechanismus, der die Darmschleimhaut schädigt, ein Lymphozytenverlust durch die Darmschleimhaut, welcher zur Erschöpfungsatrophie des Gewebes führt, eine Ueberaktivität der immunologischen

Mechanismen, die ebenfalls zur Erschöpfungsatrophie führt. Die wirkliche Genese des Hyposplenismus ist jedoch auch bei dieser Erkrankung noch nicht geklärt.

Die Frage, wieviel Milzgewebe zur Verhinderung von Blutbildveränderungen genügt, konnte ebenfalls noch nicht befriedigend beantwortet werden. Die Situation wird durch die verschiedenartigen Funktionen dieses Organs auch noch kompliziert (28), da zum Beispiel das kritische Gewicht für das Erscheinen von Siderozyten im peripheren Blut geringer zu sein scheint als jenes für das Erscheinen von Howell-Jolly-Körperchen (8).

Weiter oben wurde bereits daraufhingewiesen, dass der Einfluss von Salazopyrin (Azulfidine^{R}) und Corticosteroiden, die zur Therapie der Colitis ulcerosa eingesetzt werden, auf die Entwicklung eines Hyposplenismus denkbar ist.

Bei Fall 2 von Colitis ulcerosa mit Hyposplenismus, von dem Ryan und Mitarbeiter (39) berichten, trat unter der Therapie mit Salazopyrin eine schwere Heinzkörperanämie auf, während deren Verlauf zum ersten Mal auch Howell-Jolly-Körperchen bei dem Patienten beobachtet wurden. Der Patient 3 derselben Autoren stand schon seit 16 Jahren unter dieser Medikation, als sich die Blutbildveränderungen bei ihm zeigten.

Dass Salazopyrin eine Heinzkörper-Anämie verursachen kann, ist bekannt (41), auch dass bei Agenesie der Milz und nach Splenektomie Heinzkörper gefunden werden, wenn auch nicht in so grosser Zahl wie Jolly-Körper (8).

Corticosteroide vermögen durch ihre depressorische Wirkung auf das lymphoretikuläre Gewebe beim Hypersplenie-syndrom in vielen Fällen die krankhafte Aktivität der

dysfunktionellen Milz zu drosseln, so dass eine Verkleinerung des Milztumors resultiert (12). Bei längerer Zufuhr kommt es bekanntlich zu Lymphopenie und Verkleinerung der Lymphknoten, eventuell auch zur Atrophie des Thymus.

Da aber bei den hier untersuchten Patienten keine Beeinträchtigung der Milzfunktion festgestellt wurde, konnten diese möglichen pharmakologischen Komponenten der Hypospleniegenese nicht zur Auswertung herangezogen werden.

Ueber einen interessanten Befund berichteten Ardeman und Bevan (1), die bei 4 Colitis-ulcerosa-Patienten eine stark verminderte Milzfunktion nachwiesen. Einer der Patienten wies Jolly-Körper nur in einer sehr aktiven Phase seiner Colitis auf, nach der totalen Colektomie verschwanden sie aus dem Blutbild. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Colitis ulcerosa zumindest vorübergehend ein Hypospleniesyndrom auftreten kann, das sich dann in der Remission wieder zurückbildet oder gelegentlich auch irreversibel bestehen bleibt.

Smith (43) weist ausdrücklich daraufhin, dass bei Funktionstests der Milz Alter und Geschlecht der Patienten sorgfältig zu beachten und auch innerhalb der Kontrollgruppe zu berücksichtigen seien, da mit zunehmendem Alter das Gewicht der Milz sinke und Frauen im Durchschnitt eine kleinere Milz aufwiesen.

Diese Punkte wurden bei der vorliegenden Arbeit zwar beachtet, doch liessen sich in der Berechnung keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Zu erwähnen ist noch die auffallende Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen bei Colitis ulcerosa, so dass sich die Frage aufdrängt, ob nicht derselbe Mechanismus

auch für den manchmal entstehenden Hyposplenismus verantwortlich ist. Hierbei herrscht jedoch noch Unklarheit darüber, wodurch es zu diesem Hyperkoagulabilitätszustand kommen könnte. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang Sensibilisierungsvorgänge im Rahmen der autoimmunologischen Störungen bei Colitis ulcerosa.

Die 3 Patienten mit nachgewiesenem Hyposplenismus fanden Ryan und Mitarbeiter (39) unter 50 Patienten mit Colitis ulcerosa. Ardeman und Bevan (1) teilen in ihrem Bericht nicht mit, unter wieviel Patienten sie die 4 angeführten mit gedrosselter bzw. nicht nachweisbarer Milzfunktion fanden.

Es ist jedenfalls anzunehmen, dass die 24 hier untersuchten Patienten nicht ausreichten, um einen, offenbar doch recht seltenen Fall mit Hyposplenismus zu entdecken. Einer der Gründe für die niedrige Patientenzahl könnte darin liegen, dass die Häufigkeit der Colitis ulcerosa zur Zeit zugunsten des M. Crohn abnimmt.

Die Frage muss damit noch offen bleiben, wie häufig die Colitis ulcerosa mit einer verminderten Funktion der Milz einhergeht und worin diese ihren Ursprung haben könnte.

5. Zusammenfassung

In der Arbeit wird die Frage behandelt, ob bei Colitis ulcerosa ein Hypospleniesyndrom vorkommt. Es wurden 24 Patienten untersucht, 11 männliche und 13 weibliche im Alter von 20 bis 75 Jahren. Die Kontrollgruppe bildeten 26 nach Alter und Geschlecht ähnlich ausgesuchte Personen.

Die Untersuchungen bestanden aus einer Funktionsprüfung der Milz durch Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit von wärmealterierten, ^{51}Cr-markierten autologen Erythrozyten und der Szintigraphie der Milz. Ausserdem wurde im Blut nach Howell-Jolly-Körperchen und Target-Zellen gesucht und verschiedene Parameter aus den Krankengeschichten aufgezeichnet, wie Dauer, Aktivität und Lokalisation der Erkrankung, Therapie, Blutbild u.a. Bei keinem der 24 Patienten konnte ein Hyposplenismus gesichert werden. Die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 5 und 13 Minuten (im Mittel 8,8 Minuten), die der Kontrollgruppe zwischen 5 und 15 Minuten (im Mittel 9,8 Minuten). Howell-Jolly-Körperchen wurden bei keinem der Patienten gefunden, Target-Zellen traten bei 2 Patienten in grosser Zahl auf. 3 Patienten wiesen eine Thrombozytose auf. Diese Befunde waren jedoch nicht mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit korreliert.

Berechnungen der Milzfunktion hinsichtlich des Geschlechts und des Alters der Patienten ergaben mit $p = 0{,}15$ bzw. $p. = 0{,}12$ keine statistisch signifikanten Unterschiede.

6. Anhang

5.1. Klinische Diagnosen der Kontrollpatienten:

Aortenstenose, atypische Pneumonie, M. Crohn, Diabetes mellitus, Herzinfarkt, Ulcus duodeni, alkoholische Leberzirrhose, Apoplexie, Verdacht auf Blasentumor, irritables Colon, chronische Hepatitis, Emphysembronchitis, akute Gastritis, Zustand nach akutem Nierenversagen, Zustand nach Cholezystektomie.

5.2 Vorteile des Radiochroms als Indikator: (45)

1. ^{51}Cr ist in den zur Markierung eingesetzten Mengen weder für den Erythrozyten, noch für den Organismus toxisch.
2. Es greift nicht in den Stoffwechsel der markierten Zellen ein.
3. Es führt nach Abbau der Erythrozyten nicht zur Markierung anderer roten Blutkörperchen.
4. Es wird im Gewebe nicht gespeichert, sondern quantitativ ausgeschieden.
5. Die Markierung der Erythrozyten kann durch einfache Massnahmen erfolgen.
6. $Na_2{}^{51}CrO_4$ steht kommerziell in hoher spezifischer Aktivität und zu einem relativ niedrigen Preis zur Verfügung.
7. ^{51}Cr lässt sich als γ-Strahler leicht nachweisen und gestattet Messungen an der Körperoberfläche.
8. Die Anwendung von ^{51}Cr führt auf Grund seiner günstigen radiophysikalischen Eigenschaften nur zu einer geringen Strahlenbelastung des Patienten (s.u.).

5.3. Nuklearmedizinische Daten für ^{51}Cr (45):

physikalische Halbwertszeit: 27,8 Tage
effektive Halbwertszeit: ca. 10 Tage
Zerfallsart: K-Einfang
mittlere β -Energie: 0,006 MeV
γ -Energie: 0,323 MeV

Ganzkörperbelastung (bei 200 uCi): 25-50 mrad
Belastung des kritischen Organs (Milz) bei strahlenbiologisch ungünstigsten Bedingungen (95% Aufnahme in die Erythrozyten, Sequestration aller Erythrozyten in 1 Organ): 6 - 8 rad.
Gonadenbelastung: 30 - 50 mrad (keine Anreicherung)

5.4. Das verwendete $Na_2{}^{51}CrO_4$ stammte von der Firma Amersham/Buchler und wurde steril mit einer spezifischen Aktivität von 10 mCi/g Cr geliefert.

5.5. Bestückung des Funktionsmessplatzes "Twinprober" der Firma Picker Stuttgart:
Detektoren: Omniprobe,
Kristallgrösse 2" Ø x 2" NaJ (TI)
Abschirmung 1" Blei
Kollimation: Flachfeldkollimatoren
Zwei-Kanal-Impulshöhen-Analysator
Zwei-Kanal-Ratemeter mit Hochspannungsversorgung und 2 getrennten Ausgängen
Doppellinienschreiber
Papiervorschubgeschwindigkeit 12 inch/h

5.6. Die Aktivitätsmessungen der Blutproben erfolgten in einem Bohrlochszintillationszähler FHT 49C der Firma Frieseke & Höpfner GmbH Erlangen-Bruck.

7. Literaturverzeichnis

1. S. Ardeman, G. Bevan
- Hyposplenism and Ulcerative Colitis. -
Lancet 2, 588, (1974)

2. M.K. Baranovic, J.A. Sigidin, V.A. Lysocinko
- Die haemorrhagische Thrombozythaemie als Symptom des Hyposplenismus. -
Acta hepatosplen. 6, 323, (1959)

3. R.M. Boveri
- Howell-Jolly Bodies and Splenic Atrophy. -
Guy's Hospital Reports 91, 81, (1942)

4. P. Brandtzaeg, K. Baklien, O. Fausa, P.S. Hoel
- Immunohistochemical Characterization of local Immunoglobin Formation in Ulcerative Colitis. -
Gastroenterology 66, 1123, (1974)

5. O. Broberger, P. Perlman
- Autoantibodies in Human Ulcerative Colitis. -
J. Exp. Med. 110, 657, (1959)

6. W. Crosby
- The Pathogenesis of Spherocytes and Leptocytes. -
Blood 7, 261, (1952)

7. W. Crosby
- Siderocytes and Spleen. -
Blood 12, 165, (1957)

8. W. Crosby
- Hyposplenism: An Inquiry into normal Functions of the Spleen. -
Ann. Rev. Med. 14, 349, (1963)

9. L. Demling
- Klinische Gastroenterologie. -
Thieme Verlag Stuttgart, Bd. 1, 399 ff., (1973)

10. S.D. Deodharn, W.M. Michener, R.G. Farmer
- A Study of Immunological Aspects of chronical Ulcerative Colitis. -
Am. J. Clin. Path. 51, 591, (1969)

11. A.S. Dissanayake, S.C. Truelove
- A controlled Therapeutic Trial of Long-Term Maintenance Treatment of Ulcerative Colitis with Sulphasalazine (Salazopyrin). -
Gut 14, 923, (1973)

12. R. Duesberg, F. Gramlich
- Die Milz, ein defensives und aggressives Organ. -
Dtsch. Med. Woch.schr. 89, 153, (1964)

13. D. Emrich
- Nuklearmedizin, Funktionsdiagnostik. -
Thieme Verlag Stuttgart, 127, (1971)

14. A. Engel
- Om sprue och mjälatrofi. -
Nordisk Med. 1, 388, (1939)

15. E. Epstein, A. Goedel
- Haemorrhagische Thrombozythaemie bei vaskulärer Schrumpfmilz. -
Virchow's Archiv path. Anat. 292, 233, (1934)

16. G.W. Farmer, M.M. Vincent, D.A. Fullico
- Viral Investigations in Ulcerative Colitis and Regional Enteritis. -
Gastroenterology 65, 8, (1973)

17. U. Feine, K.Z. Winkel
- Nuklearmedizin, szintigraphische Diagnostik. -
Thieme Verlag Stuttgart, 1969

18. A. Ferguson, J.D. Maxwell, M.M. Hutton, D. Murray
- Adult Coeliac Disease in Hyposplenic Patients. -
Lancet 24, 163, (1970)

19. J. Fischer, R. Wolf
- Die RHS-Clearance wärmeveränderter Erythrozyten, ein neues Kriterium bei Erkrankungen des Knochenmarks. -
Blut 15, 1, (1967)

20. B. Hammar, P. Ashurst, J. Naish
- Diseases associated with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. -
Gut 9, 17, (1968)

21. H. Hirschfeld, L. Dünner
- Zur Diagnose und Pathogenese der Milzathrophie. -
Zeitschr. f. klin. Med. 125, 536, (1933)

22. T. Holzbach, R. Clarks, R. Shipley, W. Kent, G. Lindsay
- Evaluation of Spleen Size by Radioactive Scanning. -
J. Lab. Clin. Med. 60, 902, (1962)

23. R.J. Kimber, H. Lander
- The Effect of Heat on Human Red Cell Morphology, Fragility and subsequent Survival in vivo. -
J. Lab. Clin. Med. 64, 922, (1964)

24. L. Lagercrantz, P. Perlman, S. Hammarström
- Immunological Studies in Ulcerative Colitis. -
Gastroenterology 60, 381, (1971)

25. K. Lennert, D. Harms
- Die Milz. The Spleen. -
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 15, (1970)

26. R.L. Lipson, E.D. Bayrd, C.H. Watkins
- The postsplenectomy Blood Picture. -
Amer. J. clin. Path. 32, 526, (1959)

27(a). G.W. Marsh, S.M. Lewis, L. Szur
- The Use of ^{51}Cr-labelled Heat-damaged Red Cells to Study Splenic Function.
I. Evaluation of the Method. -
Brit. J. Haemat. 12, 161, (1966)

27(b). G.W. Marsh, S.M. Lewis, L. Szur
- The Use of ^{51}Cr-labelled Heat-damaged Red Cells to Study Splenic Function.
II. Splenic Atrophy in Thrombocythemia. -
Brit. J. Haemat. 12, 167, (1966)

28. G.W. Marsh, J.S. Stewart
- Splenic Function in Adult Coeliac Disease. -
Brit. J. Haemat. 19, 445, (1970)

29. J. Martin, H. Bell
- The Association of Spleen Atrophy and Intestinal Malabsorption. -
Canad. Med. J. 7, 875, (1965)

30. C.F. McCarthy, J.D. Fraser, A.E. Read
- Lymphoreticular Atrophy in Patients with Idiopathic Steatorrhoea. -
Gut 7, 140, (1966)

31. A.R. McGiven, T. Ghose, R.C. Nairn
- Antibodies in Ulcerative Colitis. -
Brit. Med. J. 11, 19, (1967)

32. M. Mörl
- Hepatische Mitreaktion bei Colitis ulcerosa und M. Crohn. -
Med. Klinik 70, 670, (1975)

33. Ch. Moertel, J.A. Bargen
- A Critical Analyses of the Use of Salicylsulfapyridine in Chronic Ulcerative Colitis. -
Ann. int. Med. 51, 879, (1959)

34. H. Mundschenk, J. Fischer
- Zur Reaktionskinetik der Markierung normaler menschlicher Erythrozyten mit $Na_2{}^{51}CrO_4$ und $^{51}CrCl_3$. -
Pflügers Archiv 275, 46, (1962)

35. H.O. Nieweg, A. Arends
- Erythroblastic Anemia: a Manifestation of Folic Acid Deficiency. -
Blood 8, 175, (1953)

36. P. Perlman, O. Broberger
- In vitro Studies of Ulcerative Colitis. II. Cytotoxic Action of White Blood Cells from Patients on Human Fetal Colon Cells. -
J. Exp. Med. 117, 705, (1963)

37. P. Perlman, S. Hammarström, R. Lagercrantz, B.E. Gustafson
- Antigen from Colon of Germfree Rats and Antibodies in Human Ulcerative Colitis. -
Ann. N.Y. Acad. Scien. 124 part 1, 377, (1965)

38. E.A. Pettit, A.V. Hoffbrand, P.P. Seah, L. Fry
- Splenic Atrophy in Dermatitis Herpetiformis. -
Brit. Med. J. 2, 438, (1972)

39. F.D. Ryan, F.E. Preston, R.C. Smart, C.D. Holdsworth
- Hyposplenism in Ulcerative Colitis. -
Lancet 2, 318, (1974)

40. V. Schilling
- Ueber die Diagnose einer Milzatrophie durch den Befund von Kernkugeln als Teilerscheinung pluriglandulärer Insuffizienz. -
Klin. Woch. schr. 43, 1960, (1924)

41. W. Schmidt
- Heinzkörper-Anämie unter Einwirkung von Salicylazosulfapyridin (Azulfidine). -
Med. Welt 25, 1241, (1974)

42. K. Singer, E.B. Miller, W. Damashek
- Hematologic Changes Following Splenectomy in Man. -
Amer. J. Med. Scien. 202, 171, (1941)

43. W.I. Smith
- Hyposplenism and Ulcerative Colitis. -
Lancet 2, 588, (1974)

44. S.C. Truelove, G. Watkins, G. Draper
- Comparison of Corticosteroid and Sulphasalazine Therapy in Ulcerative Colitis. -
Brit. Med. J. 2, 1708, (1962)

45. R. Wolf, J. Fischer
- Nuklearmedizinische Diagnostik in der Haematologie. -
Broschüre der Farbwerke Hoechst

46. W. Watson, A. Quigley, R.J. Bolt
- Effect of Lymphocytes from Patients with Ulcerative Colitis on Human Adult Colon Epithel Cells. -
Gastroenterology 51, 985, (1966)

47. M. Zwicker
- Beitrag zum Einfluss der Splenektomie auf Blutbild und Knochenmarksausstrich. -
Folia haemat. 74, 109, (1956)

Ich bedanke mich bei Herrn Priv.Doz.Dr.H.Malchow für die Ueberlassung des Themas, bei Herrn Prof.Dr.U.Feine und Herrn Prof.Dr.E.Kallee für die Bereitstellung der Arbeitsplätze und bei Herrn Priv.Doz.Dr.K.Anger für manchen nützlichen Ratschlag.
Weiterhin geht mein Dank auch an die Damen des Strahleninstitutes, die die Szintigramme anfertigten und an Fräulein E. Keppler, die oft helfend einsprang.

Lebenslauf

Am 15.4.1952 wurde ich, Sibylle Roos geb. Roser als Tochter des Horst Roser und der Gerda geb. Herre in Stuttgart geboren. Meine Grundschulzeit verbrachte ich in Stuttgart-Giebel, die Gymnasialzeit im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zug des Progymnasiums und Gymnasiums Korntal. Dort legte ich 1971 das Abitur ab und begann im Wintersemester 1971/72 das Medizinstudium an der Universität Hohenheim. Nach dem Vorphysikum wechselte ich zum Wintersemester 1972/73 an die Universität Tübingen, wo ich im Sommersemester 1973 das Physikum, in Sommersemester 1974 den ersten Teil und im Sommersemester 1976 den zweiten Teil des Staatsexamens ablegte.
Seit dem Sommersemester 1977 bin ich an der Universität Freiburg immatrikuliert, um das Praktische Jahr im Lehrkrankenhaus in Lahr abzuleisten.
Am 27. April 1978 habe ich an der Universität Freiburg den dritten Teil des medizinischen Staatsexamens abgelegt.